

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



EP 00/09155

REC'D 19 OCT 2000

WIPO

PCT

4  
**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 199 46 367.0  
**Anmeldetag:** 28. September 1999  
**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE  
**Bezeichnung:** Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen  
**IPC:** C 07 B, C 07 C, B01 J

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 19. Juni 2000  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Brand

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
64271 Darmstadt**

**Verfahren zur Bromierung organischer Ver-  
bindungen**

## Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen sowie Bromierungsmikroreaktoren zur Durchführung dieser Verfahren.

Die Bromierung organischer Verbindungen ist ein in der chemischen Industrie sehr häufig durchgeführtes Verfahren, dessen große Bedeutung sich auch in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema widerspiegelt.

Die Durchführung von Bromierungen im technischen Maßstab bringt jedoch Sicherheitsprobleme und Gefahren mit sich. Zum einen werden häufig hochgiftige chemische Substanzen eingesetzt, die für sich allein bereits ein erhebliches Risiko für Mensch und Umwelt darstellen, zum anderen verlaufen Bromierungen häufig sehr stark exotherm, so daß bei der Durchführung dieser Reaktionen im technischen Maßstab eine erhöhte Explosionsgefahr besteht. Die Erlangung einer behördlichen Genehmigung nach dem BImSchG (BGBl. I Nr.71 vom 26. 10. 1998 S. 3178) für das Betreiben von Anlagen zur Bromierung organischer Verbindungen im technischen Maßstab ist daher mit einem beträchtlichen Aufwand verbunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein neues Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welches in einfacher, reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit für Mensch und Umwelt sowie mit guten Ausbeuten durchführbar ist. Eine weitere Aufgabe bestand darin, eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt erfindungsgemäß durch das Bereitstellen neuer Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen, bei denen die organische Verbindung in flüssiger oder gelöster Form, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form, mit einem Bromierungsreagenz in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und die bromierte organische Verbindung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Ein Mikroreaktor im Sinne der Erfindung ist ein Reaktor mit einem Volumen

5  $\leq 100 \mu\text{l}$  in dem die Flüssigkeiten und/oder Lösungen wenigstens einmal innig vermischt werden. Vorzugsweise beträgt das Volumen des Mikroreaktors  $\leq 10 \mu\text{l}$ , besonders bevorzugt  $\leq 1 \mu\text{l}$ . Ein Mikroreaktor wird bevorzugt aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt.

10 Vorzugsweise ist der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor, besonders bevorzugt ein statischer Mikromischer. Ganz besonders bevorzugt ist der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer, wie er in der WO 96/30113 beschrieben ist, die hiermit als Referenz eingeführt wird und als Teil der Offenbarung gilt.

15 Ein solcher Mikroreaktor weist vorzugsweise kleine Kanäle auf, in denen Flüssigkeiten und/oder in Lösungen vorliegende, chemische Verbindungen vorzugsweise durch die kinetische Energie der strömenden Flüssigkeiten und/oder Lösungen miteinander vermischt werden.

20 Die Kanäle des Mikroreaktors weisen vorzugsweise einen Durchmesser von 10 bis 1000  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 20 bis 800  $\mu\text{m}$  und ganz besonders bevorzugt von 30  $\mu\text{m}$  bis 400  $\mu\text{m}$  auf.

25 Vorzugsweise werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen so in den Mikroreaktor gepumpt, daß sie diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,1  $\mu\text{l}/\text{min}$  bis 10  $\text{ml}/\text{min}$ , besonders bevorzugt 1  $\mu\text{l}/\text{min}$  bis 1  $\text{ml}/\text{min}$  durchströmen.

Der Mikroreaktor ist erfindungsgemäß vorzugsweise temperierbar.

30 Die Verweilzeit im Sinne der Erfindung ist die Zeit zwischen der Durchmischung der organischen Verbindungen, ggf. Katalysatoren und Bromierungsreagenzien bzw. deren Lösungen und der Aufarbeitung dieser Reaktionslösung zur Analyse bzw. Isolierung der/des gewünschten Produkte(s).

35 Die erforderliche Verweilzeit in den erfindungsgemäßen Verfahren hängt von verschiedenen Parametern ab, wie z.B. der Reaktivität der

eingesetzten organischen Verbindungen, Katalysatoren und Bromierungsreagenzien, dem gewünschten Grad der Bromierung oder der Temperatur. Dem Fachmann ist es möglich, die Verweilzeit an diese Parameter anzupassen und so einen optimalen Reaktionsverlauf zu erzielen. Vorzugsweise beträgt die Verweilzeit der Reaktionslösung im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Verweilstrecke  $\leq 3$  Stunden, vorzugsweise  $\leq 1$  Stunde.

Erfindungsgemäß ist der Mikroreaktor vorzugsweise über einen Auslaß mit wenigstens einer Verweilstrecke, vorzugsweise einer Kapillare, besonders bevorzugt einer temperierbaren Kapillare verbunden. In diese Verweilstrecke bzw. Kapillare werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen nach ihrer Durchmischung im Mikroreaktor zur Verlängerung ihrer Verweilzeit geführt.

Ebenfalls bevorzugt wird das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehr, parallel oder in Reihe geschaltete Mikroreaktoren geführt. Hierdurch wird erreicht, daß auch bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit die Verweilzeit verlängert wird und die eingesetzten Komponenten der Bromierungsreaktion nahezu vollständig zu der/den gewünschten bromierten organischen Verbindung(en) umgesetzt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Zahl und/oder die Anordnung der Kanäle in einem oder mehreren Mikroreaktor(en) so variiert, daß die Verweilstrecke verlängert wird, so daß auch hier bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit eine nahezu vollständige Umsetzung zu der/den gewünschten bromierten organischen Verbindung(en) erreicht wird.

Die Verweilzeit der Reaktionslösung in dem zum Einsatz kommenden System aus wenigstens einem Mikroreaktor und gegebenenfalls einer Verweilstrecke kann auch durch die Wahl der Durchflußgeschwindigkeit der eingesetzten Flüssigkeiten und/oder Lösungen eingestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können in einem sehr breiten Temperaturbereich durchgeführt werden, der im wesentlichen durch die Temperaturbeständigkeit der zum Bau des Mikroreaktors, ggf. der Verweilstrecke, sowie weiterer Bestandteile, wie z.B. Anschlüsse und

Dichtungen, eingesetzten Materialien und durch die physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Lösungen und/oder Flüssigkeiten beschränkt ist. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verfahren bei einer Temperatur von -90 bis +150 °C, besonders bevorzugt -20 bis +40 °C, ganz besonders bevorzugt von -10 bis +20 °C durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden. Vorzugsweise werden sie kontinuierlich durchgeführt.

Für die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen ist es erforderlich, daß die Bromierungsreaktion in homogener flüssiger Phase durchgeführt wird, da sonst die in den Mikroreaktoren vorhandenen Kanäle verstopfen.

Der Reaktionsverlauf der Bromierung in den erfindungsgemäßen Verfahren kann mit den verschiedenen dem Fachmann bekannten analytischen Methoden verfolgt und gegebenenfalls geregelt werden. Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch, besonders bevorzugt gaschromatographisch verfolgt und gegebenenfalls geregelt.

Die Isolierung der bromierten organischen Verbindungen kann ebenfalls nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Vorzugsweise wird/werden das/die bromierte(n) Produkte durch Extraktion, vorzugsweise mit einem organischen Lösungsmittel oder durch Fällung, vorzugsweise mit einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser, besonders bevorzugt mit Wasser aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Als organische Verbindungen können in den erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann als Substrate von Bromierungsreaktionen bekannten organischen Verbindungen eingesetzt werden.

Vorzugsweise werden als organische Verbindungen aromatische oder heteroaromatische Verbindungen eingesetzt. Diese aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen umfassen sowohl monocyclische als auch polycyclische Verbindungen, sowie Verbindungen, die ein monocyclisches und/oder polycyclisches, homo- oder heteroaromatisches

Grundgerüst oder eine Teilstruktur, z.B. in Form von Substituenten, aufweisen. Unter organischen Verbindungen werden auch metallorganische Verbindungen verstanden, deren organische Teilstrukturen einer Bromierung zugänglich sind.

5

Ebenfalls bevorzugt werden als organische Verbindungen auch Aldehyde oder Ketone eingesetzt, die in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe wenigstens ein Wasserstoffatom aufweisen sowie ungesättigte aliphatische Verbindungen.

10

Als aromatische Verbindungen werden besonders bevorzugt alkylierte aromatische Verbindungen, ganz besonders bevorzugt Toluol, Xylol oder Mesitylen, Benzol, Naphthalin, Azulen, Anthracen, Phenanthren, Pyren, Fluoren, Chinone wie z.B. ortho und para-Benzochinon, Naphthochinone, Fluorenone, Anthrone, Phenanthrone, Anthrachinone und/oder deren Derivate eingesetzt.

15

Als heteroaromatische Verbindungen werden besonders bevorzugt sauerstoffhaltige, heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, ganz besonders bevorzugt Furane, wie z.B. benzanellierte Furane, Dibenzofurane, Dibenzodioxane, Pyryliumkationen oder Benzopyrone eingesetzt. Ebenfalls besonders bevorzugt sind stickstoffhaltige, heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, wie z.B. Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, Triazole, Tetrazole, Pyridine, Pyrazine, Pyrimidine, Pyridiniumsalze, Triazine, Tetrazine, Pyridin-N-oxide, benzanellierte Pyrrole, wie z.B. Indole, Carbazole, Benzimidazole oder Benzotriazole, Phenanzin, Chinoline, Isochinoline, Cinnoline, Chinazoline, Chinoxaline, Phenanthrolin, Bipyridyle und deren höhere Homologe, Acridine, Acridone, und/oder Pyren. Weiterhin besonders bevorzugt werden schwefelhaltige, heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, wie z.B. Thiophene, benzanellierte Thiophene, insbesondere Benzothiophene oder Dibenzothiophene sowie Acenaphthylene, Thiazole, Isothiazole, Biphenylene, Purine, Benzothiadiazole, Oxazole und/oder Isoxazole eingesetzt.

20

25

30

35

Als Bromierungsreagenzien können in den erfindungsgemäßen Verfahren sämtliche, dem Fachmann bekannten, Bromierungsreagenzien ein-

5 gesetzt werden. Vorzugsweise werden als Bromierungsreagenzien elementares Brom, Dibromisocyanursäure, N-Bromsuccinimid, Unterbromige Säure, organische Hypobromite, besonders bevorzugt Trifluoracetylhypobromit, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid und/oder Dioxandibromid eingesetzt.

10 Für die erfindungsgemäßen Verfahren ist es wesentlich, daß die eingesetzten organischen Verbindungen, Bromierungsreagenzien und ggf. Katalysatoren entweder selbst flüssig sind oder in gelöster Form vorliegen. Sofern diese Verbindungen nicht schon selbst in flüssiger Form vorliegen, müssen sie daher vor der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Als Lösungsmittel werden bevorzugt halogenierte Kohlenwasserstoffe, besonders bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrachlorethan, Ester, besonders bevorzugt Essigsäureethylester, Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether oder tert-Butylmethylether, Carbonsäuren, besonders bevorzugt Essigsäure oder deren Gemische eingesetzt.

20 Das molare Verhältnis von organischer Verbindung zu eingesetztem Bromierungsreagenz in den erfindungsgemäßen Verfahren hängt zum einen von der Reaktivität der eingesetzten organischen Verbindungen, Katalysatoren und Bromierungsreagenzien ab, und zum anderen von dem gewünschten Grad der Bromierung. Der Grad der Bromierung selbst hängt außer von der Konzentration der eingesetzten Reagenzien von einer Reihe weiterer Parameter, wie z.B. Temperatur, Art des Katalysators oder der Verweilzeit, ab. Dem Fachmann ist es möglich, die verschiedenen Parameter auf die jeweilige Bromierungsreaktion so abzustimmen, daß die gewünschte einfach oder mehrfach bromierte organische Verbindung erhalten wird.

30 In Abhängigkeit von der Reaktivität der eingesetzten organischen Verbindungen und Bromierungsreagenzien kann es vorteilhaft und gegebenenfalls auch notwendig sein, in den erfindungsgemäßen Verfahren Katalysatoren einzusetzen um die Geschwindigkeit der Bromierungsreaktion zu erhöhen. Vorzugsweise werden als Katalysatoren elementares Iod, Mineralsäuren, besonders bevorzugt Schwefelsäure oder Sal-

35



petersäure und/oder Lewissäuren, besonders bevorzugt Aluminium-, Eisen-, Zink- oder Antimonhalogenide eingesetzt.

5 Die Menge des eingesetzten Katalysators in den erfindungsgemäßen Verfahren beträgt vorzugsweise zwischen 0,1 und 100 Mol-%, besonders bevorzugt zwischen 1 und 10 Mol-% bezogen auf die eingesetzte Menge an organischer Verbindung.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Bromierungsmikroreaktor zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Dieser Bromierungsmikroreaktor weist wenigstens ein Mischelement und gegebenenfalls eine Verweilstrecke auf und sein Volumen, ohne das Volumen der Verweilstrecke, beträgt  $\leq 100 \mu\text{l}$ , bevorzugt  $\leq 10 \mu\text{l}$  und besonders bevorzugt  $\leq 1 \mu\text{l}$ .

15 In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Bromierungsmikroreaktor ein statischer Mikromischer.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Bromierungsmikroreaktors weist dieser eine Verweilstrecke auf, die eine Kapillare ist, welche vorzugsweise mit einem Auslaß des Bromierungsmikroreaktors verbunden ist. Vorzugsweise ist die Kapillare eine temperierbare Kapillare.

25 Ebenfalls bevorzugt ist der Bromierungsmikroreaktor selbst temperierbar.

30 Bei den erfindungsgemäßen Verfahren ist die Gefahr für Mensch und Umwelt durch austretende Chemikalien erheblich verringert. Desweiteren wird unter anderem durch einen gegenüber herkömmlichen Systemen verbesserten Massen- und Wärmetransport die Gefahr einer Explosion bei den sehr stark exothermen Bromierungsreaktionen vermindert. Eine behördliche Genehmigung nach dem BImSchG (BGBl. I Nr.71 vom 26. 10. 1998 S. 3178) für das Betreiben von Anlagen zur Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren ist daher einfacher zu erlangen. Besonders vorteilhaft ist auch, daß die erfindungsgemäßen  
35 Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden können. Hierdurch können sie im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren schneller und kostengün-

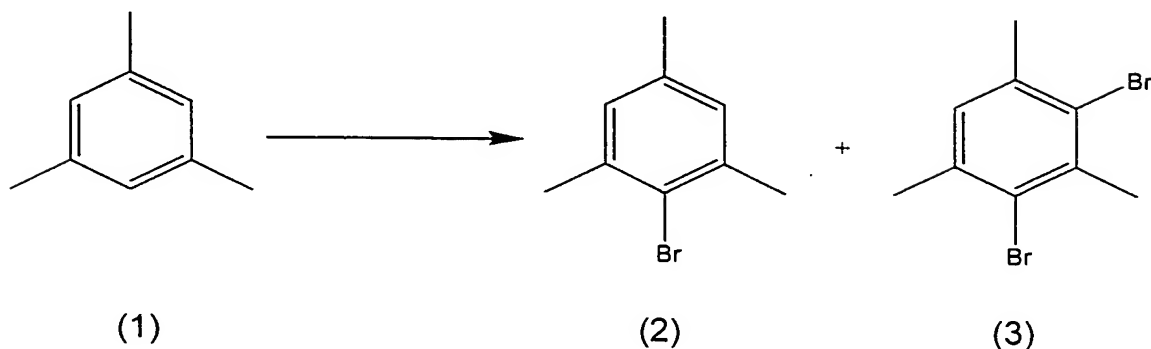
stiger durchgeführt werden und es ist ohne großen Meß- und Regelungsaufwand möglich, beliebige Mengen der bromierten organischen Verbindungen herzustellen. Der Reaktionsverlauf der Bromierung ist in den erfindungsgemäßen Verfahren sehr schnell regelbar. Die Bromierung organischer Verbindungen nach den erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht auch eine bessere Kontrolle über Reaktionsdauer und Reaktionstemperatur, als dies in den herkömmlichen Verfahren möglich ist. Die Temperatur kann in jedem Volumenelement des Systems individuell gewählt und konstant gehalten werden. Die bromierten organischen Produkte lassen sich so in sehr guten und reproduzierbaren Ausbeuten erhalten.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der Erfindung und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

## Beispiele

### Beispiel 1

#### Bromierung von Mesitylen mit elementarem Brom:



15

20

Die Bromierung von Mesitylen (1) mit elementarem Brom erfolgte in einem statischen Mikromischer (Technische Universität Ilmenau, Fakultät Maschinenbau, Dr.-Ing. Norbert Schwesinger, Postfach 100565, D-98684, Ilmenau) mit einer Baugröße von 0,8 mm x 0,8 mm x 0,6 mm, einem Gesamtvolumen von 0,125 µm und einem Gesamtdruckverlust von circa 1000 Pa. Der statische Mikromischer war über einen Auslaß und eine Omnifit Mitteldruck-HPLC-Verbindungskomponente (Omnifit, Deutschland) an eine Teflon-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 0,25 mm und einer Länge von 1 m verbunden. Der statische Mikromischer und die Teflon-Kapillare wurden in einem mit Wasser gefüllten, auf 10 °C thermostatierten Doppelmantelgefäß temperiert.

25

30

35

Zur Herstellung einer Lösung von Mesitylen wurden 1.2 g (0,01 mol) Mesitylen mit Tetrachlorkohlenstoff auf ein Gesamtvolumen von 2 ml verdünnt. Zur Herstellung einer Lösung von elementarem Brom wurden 1.7 g (0,011 mol) Brom mit Tetrachlorkohlenstoff auf ein Gesamtvolumen von 2 ml verdünnt. Anschließend wurden beide Lösungen mit einer Dosierpumpe (Harvard Apparatus Inc., Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA) und 2 ml Polypropylenspritzen (B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in den statischen Mikromischer überführt. Die Durchflußgeschwindigkeit wurde dabei auf 10 µl/min eingestellt. Anschließend

wurde die durchmischte Reaktionslösung in 2 ml einer HPLC Puffer-Lösung aus Acetonitril und 1 %-iger Trifluoressigsäure im Verhältnis 1:1 (Merck, Darmstadt) geleitet, um die Bromierungsreaktion zu beenden. Die Auswertung des Reaktionsgemisches erfolgte durch eine kombinierte GC-MS-Analyse. Das Reaktionsgemisch enthielt 88 Flächen-% des Chromatogramms des einfach bromierten Produktes (2), 9 Flächen-% des zweifach bromierten Produktes (3) und 3 Flächen-% des nicht bromierten Mesitylens (1).

Zur Bestimmung der präparativen Ausbeute der bromierten Reaktionsprodukte wurde die durchmischte Reaktionslösung in ein Becherglas mit 50 ml Wasser eingerührt. Anschließend wurde das System aus statischem Mikromischer und Teflon-Kapillare zunächst mit 10 ml Wasser und anschließend mit 10 ml Diethylether gespült. Die vereinigten flüssigen Phasen wurden dann 20 Minuten gerührt und anschließend dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 1,7 g (entsprechend 73% der theoretischen Ausbeute) eines bräunlichen Öls erhalten, dessen Gehalt an einfach bromierten Produkt (2) durch eine kombinierte GC-MS-Analyse zu 85 Flächen-% des Chromatogramms bestimmt wurde.

#### Beispiel 2

Aufbau und Durchführung erfolgte gemäß Beispiel 1, jedoch wurde die Durchflußgeschwindigkeit auf 20 µl/min eingestellt. Die kombinierte GC-MS-Analyse des so erhaltenen Reaktionsgemisches ergab eine Zusammensetzung aus 51 Flächen-% des Chromatogramms des einfach bromierten Produktes (2), 47 Flächen-% des zweifach bromierten Produktes (3) und 2 Flächen-% von in der Methyl-Seitenkette bromiertem Mesitylen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung in flüssiger oder gelöster Form, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form, mit einem Bromierungsreagenz in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und die bromierte organische Verbindung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor über einen Auslaß mit einer Kapillare, vorzugsweise einer temperierbaren Kapillare verbunden ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Mikroreaktors  $\leq 10 \mu\text{l}$ , bevorzugt  $\leq 1 \mu\text{l}$  beträgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor temperierbar ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor Kanäle mit einem Durchmesser von 10 bis 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 20 bis 800  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 30 bis 400  $\mu\text{m}$  aufweist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,1  $\mu\text{l}/\text{min}$  bis 10  $\text{ml}/\text{min}$ , vorzugsweise 1  $\mu\text{l}/\text{min}$  bis 1  $\text{ml}/\text{min}$  durchströmt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilzeit der eingesetzten Verbindungen im Mi-

kreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Kapillaren  $\leq 3$  Stunden, vorzugsweise  $\leq 1$  Stunde beträgt.

- 5
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von  $-90$  bis  $+150$  bis  $^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-20$  bis  $+40$   $^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt  $-10$  bis  $+20$   $^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird.
- 10
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsverlauf chromatographisch, vorzugsweise gaschromatographisch verfolgt und gegebenenfalls geregelt wird.
- 15
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das bromierte Produkt durch Extraktion oder Fällung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
- 20
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Bromierungsreagenz elementares Brom, Dibromisocyanursäure, N-Bromsuccinimid, Unterbromige Säure, organische Hypobromite, vorzugsweise Trifluoracetylhypobromit, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid und/oder Dioxandibromid eingesetzt wird.
- 25
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Iod, Mineralsäuren, vorzugsweise Schwefelsäure oder Salpetersäure und/oder Lewissäuren, vorzugsweise Aluminium-, Eisen-, Zink- oder Antimonhalogenide eingesetzt werden.
- 30
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen 0,1 und 100 Mol-%, bevorzugt zwischen 1 und 10 Mol-% des Katalysators bezogen auf die eingesetzte Menge an organischer Verbindung eingesetzt werden.
- 35
16. Bromierungsmikroreaktor aufweisend wenigstens ein Mischelement und gegebenenfalls eine Verweilstrecke, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Bromierungsmikroreaktors, ohne das Volumen der Verweilstrecke,  $\leq 10$   $\mu\text{l}$ , bevorzugt  $\leq 1$   $\mu\text{l}$  beträgt.

17. Bromierungsmikroreaktor nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß er ein statischer Mikromischer ist.
18. Bromierungsmikroreaktor nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilstrecke eine Kapillare, vorzugsweise eine temperierbare Kapillare ist.
19. Bromierungsmikroreaktor nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß er temperierbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

## ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen sowie Bromierungsmikroreaktoren zur Durchführung dieser Verfahren.

10

15

20

25

30

35